



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3765452 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/10 (2006.01)
C07C 233/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.07.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.04.13
(86)	European Application Nr.	19708556.6
(86)	European Filing Date	2019.03.08
(87)	The European Application's Publication Date	2021.01.20
(30)	Priority	2018.03.15, EP, 18161983
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA
(73)	Proprietor	Bayer Aktiengesellschaft, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Tyskland Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Tyskland
(72)	Inventor	EGGER, Julian, Anton-Küppers-Weg 15, 42855 Remscheid, Tyskland GÖTZ, Daniel, Martinstr. 46, 40223 Düsseldorf, Tyskland SOWA, Michal, Kempers Häuschen 10, 42109 Wuppertal, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	PREPARATIVE PROCESS OF TWO 4-[(2S)-2-4-[5-CHLORO-2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1- YL)PHENYL]-5-METHOXY-2-OXOPYRIDIN-1(2H)-YLBUTANOYL]AMINO-2- FLUOROBENZAMIDE DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/005725

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

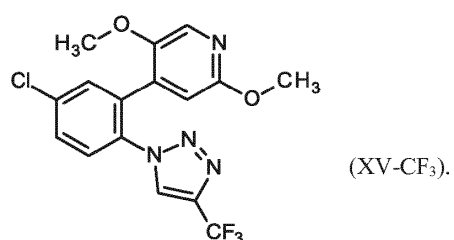
1. Framgangsmåte for å framstille 4-{\[(2S)-2-{4-[5-klor-2-(4-klor-1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl]-5-metoksy-2-okso-pyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-fluorbenzamid (I) eller
5 4-{\[(2S)-2-[4-{5-klor-2-[4-(trifluormetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl]-5-metoksy-2-okso-pyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino}-2-fluorbenzamid (II), karakterisert ved at henholdsvis 4-[5-klor-2-(4-klor-1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl]-5-metoksy-pyridin-2(1H)-on (XVI-Cl) eller 4-{5-klor-2-[4-(trifluormetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl}-5-metoksy-pyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) blir reagert med 4-{\[(2R)-2-brombutanoyl]amino}-
10 2-fluorbenzamid (XIX) i nærvær av en base i et løsemiddel, og at forbindelsen på formelen (I) eller (II) deretter blir isolert.
2. Framgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at reaksjonen blir utført ved hjelp av *N,N,N,N*-tetrametylguanidin som base.
15
3. Framgangsmåte ifølge krav 1 or 2, karakterisert ved at reaksjonen blir utført ved hjelp av en blanding av et protisk og et polart aprotisk løsemiddel.
4. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 3, karakterisert ved at reaksjonen blir
20 utført ved en temperatur på fra 15 til 25 °C.
5. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 4, karakterisert ved at forbindelsen på formelen (I) eller (II) deretter blir isolert i enantiomer ren form ved å varme opp forbindelsen på formelen (I) eller (II) med ee-verdier på fra 85 % ee til 93 % ee for å
25 strømme tilbake i et organisk løsemiddel og etterfølgende filtrering etter fordampingen av det organiske løsemiddelet.
6. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 5, karakterisert ved at 4-{\[(2R)-2-brombutanoyl]amino}-2-fluorbenzamid (XIX) blir oppnådd ved å reagere (2R)-2-
30 brombutansyre (XVIII) med 4-amino-2-fluorbenzamid (XIII).
7. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 5, karakterisert ved at 4-{5-klor-2-[4-(trifluormetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl}-5-metoksy-pyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) blir
oppnådd ved å reagere 4-{5-klor-2-[4-(trifluormetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl}-2,5-
35 dimetoksy-pyridin (XV-CF₃) med litiumklorid og *p*-toluensulfonsyre i et løsemiddel.
8. Framgangsmåte ifølge krav 7, karakterisert ved at 4-{5-klor-2-[4-(trifluormetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl}-2,5-dimetoksy-pyridin (XV-CF₃) blir oppnådd ved å reagere

(2,5-dimetoksy-pyridin-4-yl)borsyre (IV) med 1-(2-brom-4-klorfenyl)-4-(trifluormetyl)-1*H*-1,2,3-triazol (X-CF₃) i nærvær av et Pd-katalysatorsystem med en base i et løsemiddel.

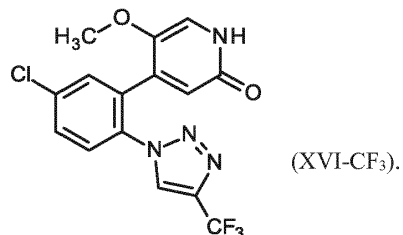
9. Framgangsmåte ifølge krav 8, karakterisert ved at reaksjonen blir utført ved hjelp
5 av Pd(amfos)₂Cl₂ som Pd-katalysatorsystemet.

10. Framgangsmåte ifølge krav 7 or 8, karakterisert ved at reaksjonen blir utført ved hjelp av en alkohol som løsemiddel.

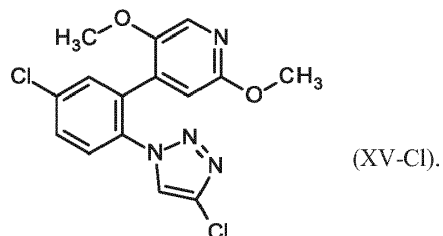
10 11. 4-{5-klor-2-[4-(trifluormetyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl}-2,5-dimetoksy-pyridin som har formelen



15 12. 4-{5-klor-2-[4-(trifluormetyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]fenyl}-5-metoksy-pyridin-2(1*H*)-on som har formelen

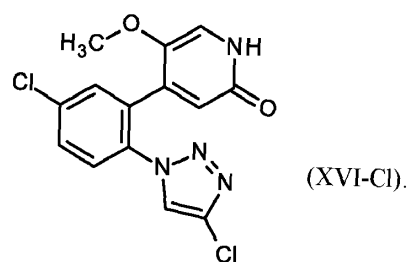


13. 4-[5-klor-2-(4-klor-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl]-2,5-dimetoksy-pyridin som har formelen



20

14. 4-[5-klor-2-(4-klor-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl]-5-metoksy-pyridin-2(1*H*)-on som har formelen



15. 4-{[(2*R*)-2-bromobutanoyl]amino}-2-fluorbenzamid som har formelen

